

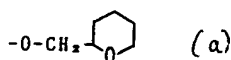
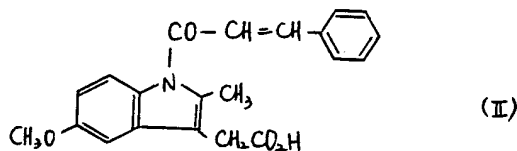
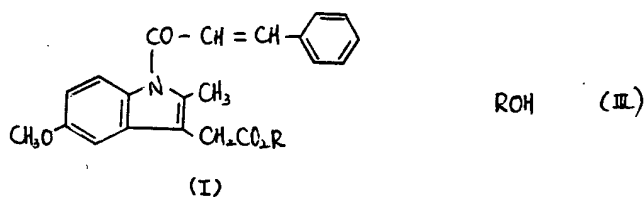


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 209/26, 405/12 A61K 31/405	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/06769 (43) 国際公開日 1994年3月3日 (03.03.1994)
(21) 国際出願番号 PCT/KR93/00038 (22) 国際出願日 1993年5月6日 (06. 05. 93) (30) 優先権データ 特願 92/16823 1992年9月16日 (16. 09. 92) KR (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 三進製薬株式会社 (SAMJIN PHARM. CO., LTD.) [KR/KR] 121-210 ソウル特別市麻浦区西橋洞338-8 Seoul, (KR) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 曹 義煥 (CHO, Eui Hwan) [KR/KR] 135-241 ソウル特別市江南区開浦1洞 現代 APT 105棟 101号 Seoul, (KR) 鄭 淳侃 (CHUNG, Sun Gan) [KR/KR] 121-210 ソウル特別市麻浦区西橋洞344-1 西橋 APT B棟106号 Seoul, (KR) 李 揆興 (LEE, Kyou Heung) [KR/KR] 459-120 京畿道松炭市新長洞341 Kyungki, (KR) 朴 時卿 (PARK, Si Kyung) [KR/KR] 430-041 京畿道安養市石水2洞 Lucky APT 2棟 1406号 Kyungki, (KR) (74) 代理人 朴 似龍 (PARK, Sa Ryong) ソウル特別市江南区驛三洞823-5 Seoul, (KR)	(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), RU, SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : NOVEL N-CINNAMOYL-2-METHYL-5-METHOXY-3-INDOLEACETIC ESTER, PRODUCTION THEREOF, AND PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称 新規のN-シソナモイル-2-メチル-5-メトキシ-3-インドルアセト酸エステル、その製造方法及びこれを含有した薬学的製剤

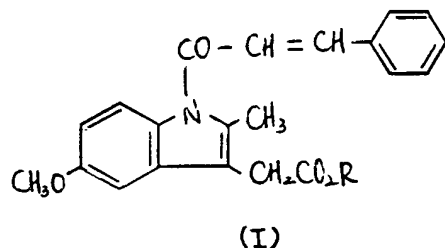


(57) Abstract

A novel N-cinnamoyl-2-methyl-5-methoxy-3-indoleacetic ester represented by general formula (I), produced by the reaction of N-cinnamoyl-2-methyl-5-methoxy-3-indoleacetic acid represented by formula (II) or a reactive derivative thereof with a compound represented by general formula (III), wherein R represents -O-CH₂-CH=CH-CH₂OH, -O-CH(CH₃)-CH(OH)CH₃, or (a). This compound is excellent in that it has anti-inflammatory and analgesic effects comparable to those of the existing cinmetacin and it can largely reduce mortal side effects such as gastric ulcer and enterelcosis.

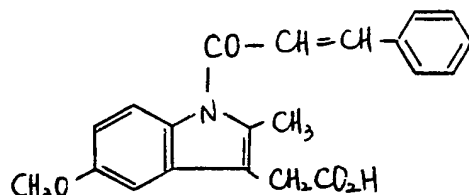
(57) 要約


本発明は次の一般構造式 (I) の新規の N-シンナモイル-2-メチル-5-メトキシ-3-インドルアセト酸エステルに関するもので、次の構造式 (II) の N-シンナモイル-2-メチル-5-メトキシ-3-インドルアセト酸又はその反応性誘導体を次の一般構造式 (III) で表示される化合物と反応させて製造する。



ROH

(III)



式中、R は $-O-CH_2CH=CH-CH_2OH$, $-O-CH(CH_3)-CH(OH)CH_3$ 又は $-O-CH_2$  である。

本発明の化合物は既存のシンメタシンとは同じ程度の消炎鎮痛薬効を表して胃潰瘍や腸潰瘍等の致命的副作用を大いに減少させることのできる優秀なる化合物である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CN 中国

CS チェッコスロヴァキア
CZ チェッコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国

KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュー・ジーランド

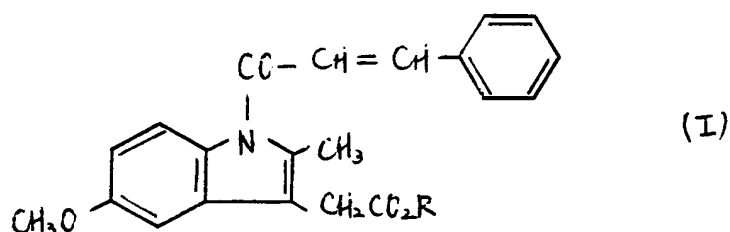
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
TD チャド
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
UZ ウズベキスタン共和国
VN ヴェトナム

新規の N-シンナモイル-2-メチル-5-メトキシ-3-インドルアセト


酸エステル、その製造方法及びこれを含有した薬学的製剤

本発明は次の一般構造式 (I) の新規の N-シンナモイル-2-メチル-5-メトキシ-3-インドルアセト酸エステルに関するものである。

5



10

式中Rは $-O-CH_2CH=CH-CH_2CH$, $-OCH(CH_3)-CH(OH)CH_3$ 、又は $-O-CH_2-$  である。

次の構造式 (II) で表示される N-シンナモイル-2-メチル-5-メトキシ-3-インドルアセト酸はその一般名がシンメタシンであり、現在消

15 炎鎮痛剤として使用されている。しかし、インドメタシン、シンメタシンのようなインドルアセト酸系列の消炎鎮痛剤は胃潰瘍の形成等のような胃腸障害が甚だしいので問題点があり、このような副作用に因

りその使用に制約を受けて来た。

従って、インドルアセト酸の消炎鎮痛剤の胃腸障害を軽減させる為多くの研究が継続されて来ている。

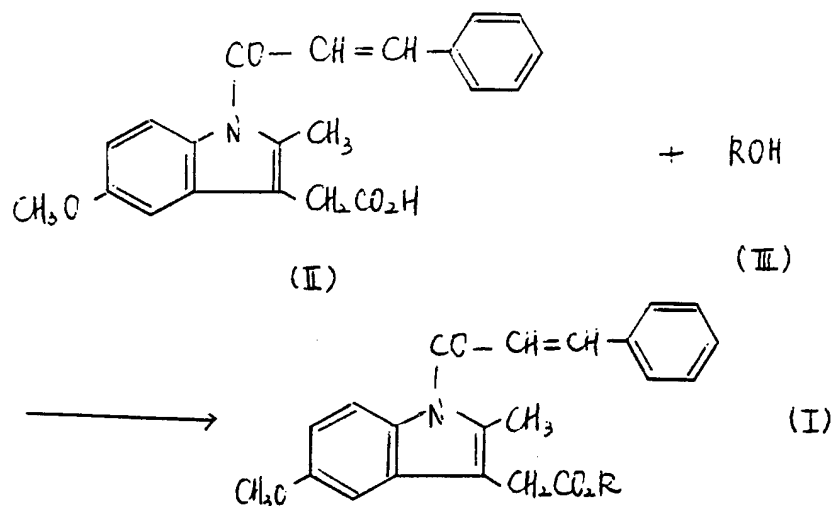
本発明者等は、このようなインドルアセト酸の問題点を解決する為
5 長期の研究を行った結果、薬効にはシンメタシンと大した差異が無く、その胃腸障害を大幅に軽減せた上記一般構造式 (I) の化合物を開発して本発明を完成した。


従って、本発明の目的は上記の一般構造式 (I) の化合物を提供することである。

10 本発明の他の目的は、上記構造式 (I) の化合物の製造方法を提供することである。

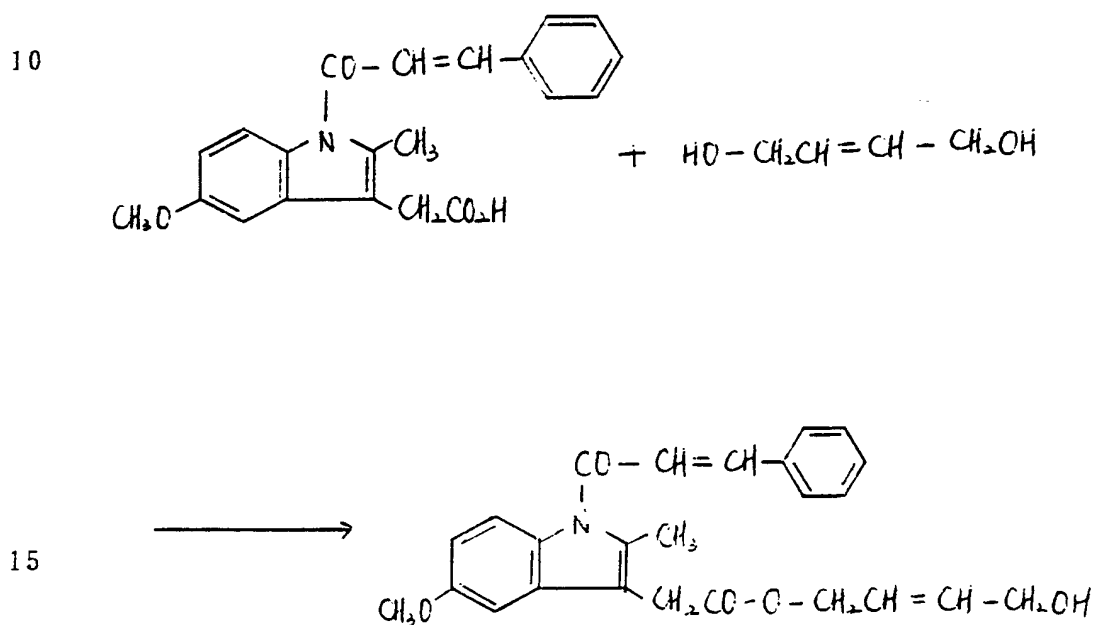
本発明の又別の目的は上記の一般構造式 (I) の化合物を有効成分として含有する薬学的製剤を提供するのである。

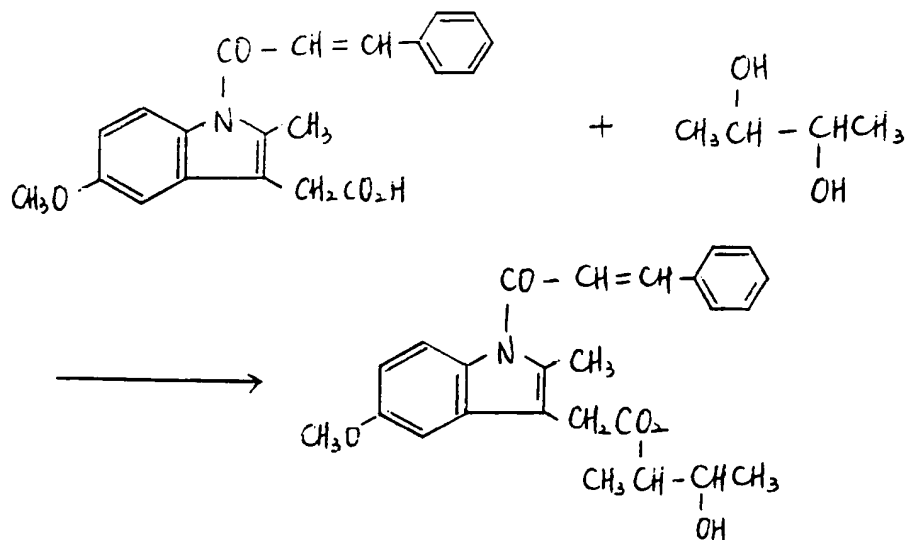
本発明の上記一般構造式 (I) の化合物は次の構造式 (II) の N-シ
15 シンナモイル-2-メチル-5-メトキシ-3-インドルアセト酸又はその反応性誘導体を次の一般構造式 (III) で表示される化合物と反応させて製造し、反応式で表せば次の通りである。



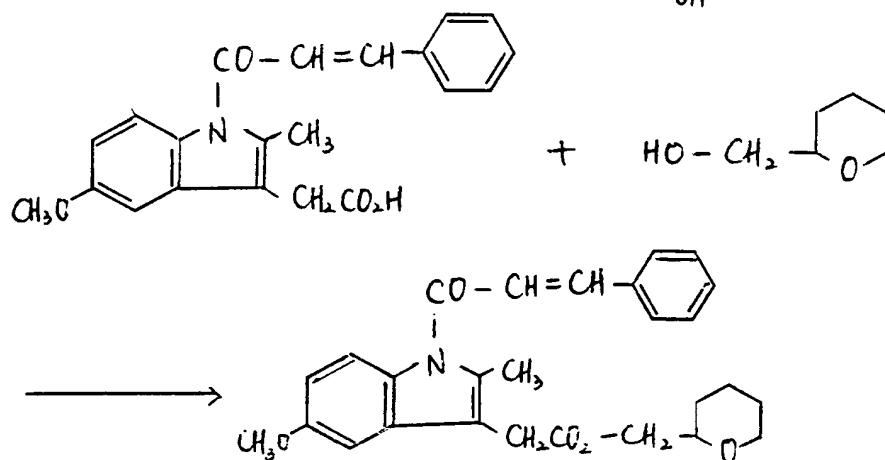
5 式中Rは $-O-CH_2CH=CH-CH_2OH$, $-O-CH(CH_3)-CH(OH)CH_3$ 又は $-O-CH_2-$  である。

本発明の化合物 1, 化合物 2 及び化合物 3 の合成反応式は次の通りである。





5



構造式 (II) で表示されるシンメタシンの反応性誘導体としては

- 10 酸塩化物、酸無水物、混合無水物、活性エステル、活性アミド等を例に挙げることが出来る。

酸塩化物としては酸クロリド、酸ブロミド、酸ヨード化物等のような通常の酸ハロゲン化合物である。

酸無水物としては酢酸無水物のような低級脂肪酸との無水物を挙げ

ることが出来る。

活性アミドとしてはヒドロキシベンゾトリアゾルとのアミド等を挙げることが出来る。

本発明はジメチルエーテル、ジエチルエーテル等のような低級
5 エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のような環状エーテル、ベンゼン、トルエン、キシレン等のような芳香族炭化水素、クロロフォルム、メチレンクロリド等のようなハロゲン化炭化水素等のような反応に影響を与えない通常の不活性有機溶媒中で反応させるのが好ましい。

10 反応を構造式 (II) の化合物と行う場合にはシクロヘキシルカボジイミド等のような通常の縮合剤の存在下に反応させることも出来る。

構造式 (II) 化合物の酸塩化物のような反応性誘導体と反応させる場合には副生するハロゲン化水素を除去するため酸水溶体としてアルカリ属又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩のような
15 無機塩基類又はトリメチラミン、トリエチラミン、ピリジン等のような脂肪族又は芳香族有機アミン存在下に反応させるのが好ましい。

反応は 10 乃至 100 度、好ましくは、使用される溶媒の沸点以下

の温度で反応させるのが好ましい。

反応後は合成化学で通常使用される中和、抽出、洗浄、乾燥、濃縮及び必要であればクロマトグラフィーに依る精剤等を利用して処理する。

- 5 本発明の化合物は、既存のシンメタシンとは同じ程度の薬効を表し胃潰瘍や腸潰瘍等の致命的副作用を大いに軽減させ得る優秀な化合物である。

- 本発明の化合物は通常の薬剤学的に使用される通常の賦形剤又は補助剤と共に薬学的に通常使用される剤形である錠剤、カプセル剤、シロップ、液剤、注射剤、湿布剤、軟膏剤等のような通常の製剤形態に剤形化して投与出来る。
- 10

本発明の化合物は患者の状態、年齢、性別等に依りその使用量が異なり得るが、通常 50 - 2000mg の量を 1 日 1 乃至数回分割して投与することが出来る。

- 15 また、本発明の化合物はその他の有効薬物と並行して投与することも出来る。

次に、実施例として本発明を詳細に説明する。本明細書及び実施

例で全ての温度は摂氏温度を表す。

実施例 1 :

0-(4-ヒドロキシ-2-ブテン)-N-シンナモイル-5-メトキシ-2-メチル-3-インドルアセテート (化合物 1) の合成 :

- 5 シンメタシン 28g を 500ml のベンゼンに入れて溶解させた後オキシリルクロリド 22ml を付加して 3 時間の間環硫させた後溶媒を蒸発させてシンメタシンのクロリドを製造する。得られたシンメタシンクロリドを 300ml のテトラヒドロフランに溶解し 1,4-ブテンジオール 12.8ml を滴加する。ピリジン 11ml を入れた後生成された沈殿物を除
- 10 去し、1 日間放置した後濃縮してピリジンを完全に除去する。濃縮した濃縮液をクロフォルムに溶解させ 10% 塩酸で pH 2 で調節した後クロロフォルムで 3 回反復して抽出し、抽出液を合わせて濃縮する。濃縮液をシリカゲルコラムクロマトグラフィー (エーテル/ヘキサン = 10/1) で精製して得られた生成物をエーテル/ヘキサンで再結晶し
- 15 て微黄色の結晶 25g (収率 : 89%, 融点 75-76度) を得る。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{TMS}, \text{ppm})$:

- 15 2.58(3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.67(2H, s, $-\text{CH}_2-$), 3.84(3H, s, $-\text{OCH}_3$),

新たな用紙

4.19 (2H, d, $-\text{CH}_2-$), 4.68 (2H, d, $-\text{CH}_2=$), 5.71 (2H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-$)

6.77-8.0 (10H, m)

IR (KBr, cm^{-1}):

3300 (O-H), 2920 (C-H), 1730 (C=O), 1680 (C=O), 1620 (C=C).

5 (C=C), 1090 (C=C).

実施例 2 :

0-(3-ヒドロキシ-2-ブタニル)-シンナモイル-5-メトキシ-2-メチ
ル-3-インドルアセテート (化合物 2) の合成 :

シンメタシン 28g をベンゼンに入れて溶解させオキサリルクロ
10 リド 22ml を付加した後 3 時間の間環硫させ溶媒を蒸発させる。こ
うして得られたシンメタシンクロリド を 300 ml のテトラヒドロ
フランに溶解させ 2,3-ジヒドロキシブタン 6.6ml を滴加する。ピ
リジン 11ml を入れた後生成された沈殿物を濾過して除去し、溶液を
1 日間放置した後濃縮して残留するピリジンを完全に除去する。濃
15 縮液をクロロフォルムに溶解させ 10% 塩酸で pH 2 で調節した後
クロロフォルムで 3 回抽出する。抽出液を合わせて濃縮し溶媒を除
15 去して得られた濃縮液をシリカゲルコラムクロマトグラフィー (エ

ーテル／ヘキサン＝10/1)で精製して得られた生成物をエーテル／ヘキサンで再結晶して微黄色結晶 22g(収率：78%，融点 74-77 度)を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS, ppm):

5 1.04-1.26(6H, m), 2.60(3H, s, CH_3), 3.47(1H, s, $-\text{O}-\text{CH}$), 3.68
(2H, m, $-\text{CH}_2-$), 3.85(3H, s, $-\text{OCH}_3$), 6.78-8.0(10H, m)

IR(KBr, cm^{-1}):

3450(O-H), 2950(CH), 1690($\text{C}=\text{O}$), 1680($\text{C}=\text{O}$), 1610($\text{C}=\text{C}$), 1480
($\text{C}=\text{C}$), 1230(C-C), 1090(C-O).

10 実施例 3 :

0-(2ピラニルメチル)-N-シンナモイル-5-メトキシ-2-メチル-3-イ
ドルアセテート(化合物 3)の合成:

シンメタシン 28g をベンゼン 500ml に入れて溶解させ、オキサ
リルクロリド 22ml を付加した後 3時間の間環硫させて溶媒を蒸発
15 させる。このようにして得られたシンメタシンクロリドをテトラヒ
ドロフルン 300mlに溶解させピラン -2-メタノール 4.5ml を入れ
てピリジン 9ml を滴加した後攪拌する。生成された沈殿物を濾過

して除去した後溶液を1日間放置した後濃縮しピリジンを完全に除去する。濃縮して得られた濃縮液をシリカゲルコラムクロマトグラフィー（エーテル／ヘキサン=10/1）で精製して得られた生成物をエタノールで再結晶して微黄色の結晶 24g（収率：97-99度）を得る。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{TMS}, \text{ppm})$:

1.44-1.57(6H, m), 2.61(3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.72(2H, s, $-\text{CH}_2-$),
3.87 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.05-4.13(5H, m.), 6.0-7.77(10H, m.).

$\text{IR}(\text{KBr}, \text{cm}^{-1})$:

2930(C-H), 2830(C-H), 1720(C=O), 1660(C=O), 1600(C=C), 1480(C=C), 1230(C-O), 1080(C-O).

実施例 4 :

0-(4-ヒドキシ-2-ブテン)-N-シンナモイル-5-メトキシ-2-メチル-3-インドルアセテート（化合物 1）の合成：

シンメタシン 28g を ベンゼン 500ml に入れて、ここに多量のジサイクロヘキシルカボジイミドを加える。これに 1,4-ブテンジオール 12.8ml を加え環硫下に 3 時間攪拌する。生成された沈

澱物を濾過して除去した後濃縮して殆どの溶媒を除去して得られた濃縮液をクロロフォルムに溶解させ 10% 塩酸で pH 2 に調節した後クロロフォルムで 3 回抽出する。抽出液を合わせ濃縮して得られた濃縮液をコラムクロマトグラフィー（エーテル／ヘキサン＝
5 10/1）し精製して得られた生成物をエーテル／ヘキサンで再結晶して微黄色の結晶を得る。

このようにして得られた生成物の物理的特性は実施例 1 で得られたものと同様であった。

実験例 :

10 急性毒性実験 :

1 回投与後マウスにおける 50% の致死量 (LD_{50}) 量を求める為
実験する前に夕方から絶食させた 10 匹の成熟した ICR 系マウス
雄（体重 $20 \pm 2g$ ）を一群にして薬物を経口又は腹腔内投与して
行動の異常の有無を観察し、72 時間までの死亡率からリーチフィ
15 ルド ジェー、及びウィルコクソン エフ、（J. pharmacol., 96,
99-113, 1949）の方法に従って LD_{50} の量を計算した。

15 その結果は次の表 1 の通りである。

新たな用紙

表 1 : 急性毒性実験データ :

5		化合物	シンメ タシン	スリン ダク	化合物	1化合物2	化合物3
	LD ₅₀	経口投与 (mg/kg)	820	980	2000	4200	>6000
10		腹腔注射 (mg/kg)	495	235	520	570	1150

上記の実験結果から判るように本発明の化合物は公知の化合物に比べその急性毒性が極めて低いことが確認される。

実験例 2 :

15 抗炎症活性実験 :

ウィンター法 (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544, 1962)法

に依るカラギーナン誘発浮腫法で成熟したラット雄 (体重 170±20g)

8匹を1群にして、薬物を投与する前に脚の大きさを計り、薬物を経

口投与した1時間後に1%カラギーナン生理食塩水液 0.1ml/匹を後

20 足裏の皮膚に注射して誘発された浮腫を3時間目と5時間目に測定

して浮腫率と抑制率を算出する。

その結果は次の表2の通りである。

表 2 : 抗炎症活性データ :

新たな用紙

化合物	投与量 p.o. (mg/kg)	抑制率 (%)	類似性 (p.v.)
シンメタシン	100	65	0.01
化合物 1	100	57	0.01
化合物 2	100	52	0.01
化合物 3	100	43	0.01

10 上記の表 2 から確認されるように本発明の化合物 1 及び 2 は公知のシンメタシンと殆ど類似した浮腫抑制効果を表し、化合物 3 は類似性のある抗炎作用を表した。

実験例 3 :

鎮痛活性実験 :

15 フィドルの抗ライジング方法 (Brit.J.Pharmacol., 22, 246, 1964) に準じて一日間絶食させた 10 匹の成熟した ICR系マウス雄 (体重 20±) を 1 群にして薬物を経口投与した後 60 分後に 10 分間のストレチングを痛覚指標にして、その回数を測定する。抗ライジング効果は対照群のライジング数に対する薬物投与群の抑制率で求め、この抑

20 制率からリーチフィールド及びウィルコクソン法 (J. Pharmacol., 96, 99, 1949) に依って 50% 有効量 (ED₅₀) を計算する。

その実験結果は次の表 3 の通りである。

表 3 : 鎮痛活性データ :

5	化合物	シンメタシン	スリンダ	化合物 1	化合物 2	化合物 #
	ED ₅₀ 経口投与 (mg/kg)	36.0	60.0	70.0	31.0	95.0

10 上記の表 3 から確認されるように、本発明の化合物中化合物 2 はシンメタシンと同等な鎮痛活性を表し、化合物 1 と化合物 3 は留意性のある鎮痛作用を表した。

実施例 4 :

胃腸障害実験 :

15 24 時間絶食した SD 系ラット雄 (体重 130 ± 20g) 8 匹を 1 群にして、薬物を経口投与して 4 時間後、胃の内部をマイクロスコープで観察した。経 1 mm 以上の出血の有るのを陽性にしてリーチフィルド及びウィルコクソン法 (J. Pharmacol., 69, 99, 1949) に依って 50% 出血を起こす容量 (UD₅₀) を計算した。

20 その結果は次の表 4 の通りである。

表 4 : 胃腸障害実験データ

5

化合物 UD ₅₀	シンメ タシン	スリン ダク	化合物 1	化合物 2	化合物 3
経口投与 (mg/kg)	18.0	14.0	100.0	175.0	230.0

上記の表 4 で確認されるように、本発明の化合物は 1 回最大 100-

230mg/kg の範囲内で実験動物の約 50% が潰瘍又は出血を起こす。こ

10 れはシンメタシンに比べ 5 - 13 倍の大量に該当しシンメタシンの主
副作用である胃腸障害を大いに減少させた優秀な化合物であることが
立証された。

製剤実験例 1 :

精剤の製造 :

15 実施例 1 の化合物 100mg

コンスターチ 50mg

乳糖 50mg

ソジウムスターチ 40mg

ーグリコレート

20 エイチ・ピー・シー 5mg

(ヒドロキシプロフィルセルロス)

新たな用紙

ステアリン酸マグネシウム 5mg

上記の成分を通常の錠剤の製造方法に依って 50mg の錠剤に打錠して錠剤を製造する。

製剤実験例 2 :

5 カプセルの製造 :

実施例 2 の化合物 100mg

乳糖 80mg

第 2 磷酸カルシウム 100mg

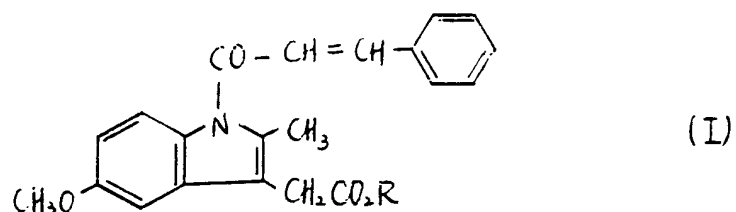
エイチ・ピー・シー 5mg

10 ステアリン酸 15mg

上記の成分を通常の製造方法に依って 50mg の硬カプセルに充填してカプセル剤を製造する。

特許請求の範囲

1. 次の一般構造式 (I) で表示される化合物



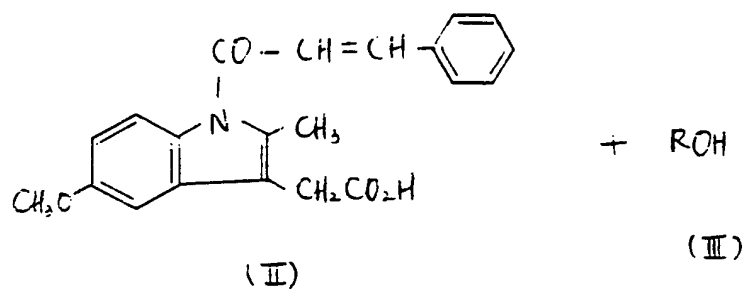
5

式中、R は $-OCH_2CH=CH-CH_2OH$, $-OCH(CH_3)-CH(OH)CH_3$ 又は $-O-CH_2-$ である。

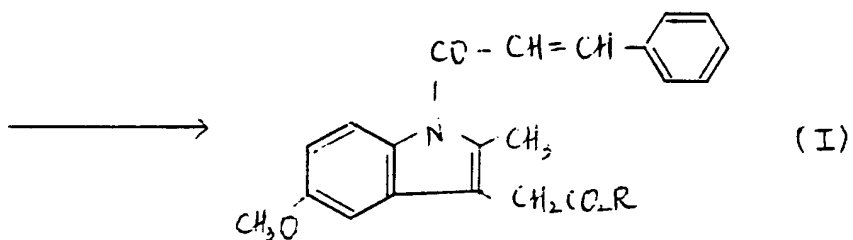
2. 次の構造式 (II) で表示される化合物又はその反応性誘導体を

次の一般構造式 (III) で表示される化合物と反応させて 次の一般構

10 造式 (I) の化合物を製造する方法。



15



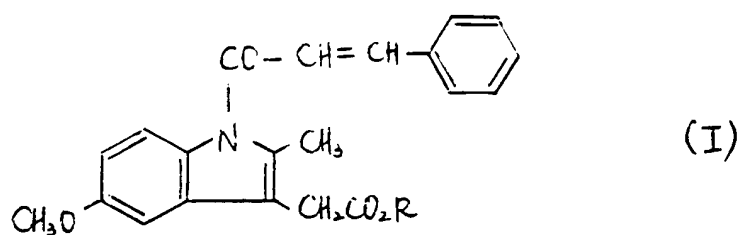
式中、R は $-O-CH_2CH=CH-CH_2OH$, $-O-CH(CH_3)-CH(OH)CH_3$ 又は



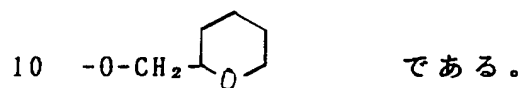
3. 次の一般構造式 (I) の化合物を有効成分として含有し、薬学的

に通常使用される通常の賦形剤又は補助剤と共に通常薬学的製剤を製

5 造する方法で製造した薬学的製剤。



式中、R は $-OCH_2CH=CH-CH_2OH$, $-O-CH(CH_3)-CH(OH)CH_3$ 又は



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR93/00038

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07D209/26, C07D405/12, A61K31/405

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D209/26, C07D405/12, A61K31/405

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, B1, 49-27190 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), July 16, 1974 (16. 07. 74), & GB, A, 1272449 & US, A, 3679672 & DE, A, 1967080	1-3
Y	JP, B1, 47-45343 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), November 15, 1972 (15. 11. 72), (Family: none)	1-3
Y	JP, A, 58-134077 (SS Pharmaceutical Co., Ltd.), August 10, 1983 (10. 08. 83), & FR, A, 2520739 & DE, A, 3235850 & GB, A, 2125786	1-3



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

July 26, 1993 (26. 07. 93)

Date of mailing of the international search report

August 24, 1993 (24. 08. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

**Int. Cl.⁵ C07D209/26, C07D405/12,
A61K31/405**

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

**Int. Cl.⁵ C07D209/26, C07D405/12,
A61K31/405**

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, B1, 49-27190 (住友製薬株式会社) 16. 7月. 1974 (16. 07. 74) &GB, A, 1272449 &US, A, 3679672 &DE, A, 1967080	1-3
Y	JP, B1, 47-45343 (住友製薬株式会社) 15. 11月. 1972 (15. 11. 72) (ファミリーなし)	1-3
Y	JP, A, 58-134077 (エスエス製薬株式会社)	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 07. 93

国際調査報告の発送日

24.08.93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁 治

電話番号 03-3581-1101 内線

4 C 9 2 8 3

3 4 5 3

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	<p>10. 8月. 1983 (10. 08. 83)</p> <p>&FR, A, 2520739&DE, A, 3235850</p> <p>&GB, A, 2125786</p>	